

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра клинической лабораторной диагностики

ПЕЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ
ЭКЗОКРИННОЙ СЕКРЕЦИИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЗАПОРОЖЬЕ
2016

**«Пища, которая не
переваривается,
съедает того, кто
её съел.**

**Обильная еда
вредит телу также,
как изобилие воды
вредит посеву».**

Абу-Аль-Фарадж бин Гарун.

**«Кусок хлеба насущного
был и остается одной из
самых важных проблем
жизни, источником
страданий, иногда
удовлетворения, в
руках врача – могучим
средством лечения,
в руках несведущих –
причиной заболевания»**

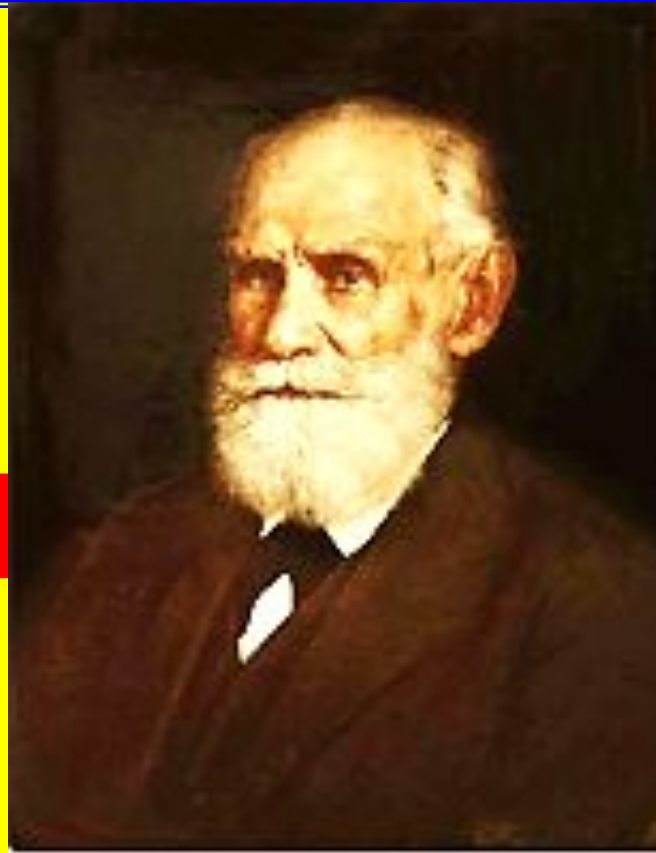
И. П. Павлов

РОЛЬ

ТОВ В

ПЕРИ

НИИ



И. П. ПАВЛОВ

Нобелевская премия, 1904

*«В своей основной задаче в организме пищеварительный канал есть **химический завод**, подвер-
гающий входящий в него сырой материал - пищу - обработке, главным образом, химической; чтобы сделать его способным войти в **сока организма** и там послужить **материалом для жизненного процесса.**»*

*Завод состоит из ряда отделений, в которых пища, смотря по своим свойствам, более или менее сортируется и, или задерживается на время, или сейчас же переводится в следующее отделение. В различные отделения завода подвозятся специальные реактивы, доставляемые или из ближайших **мелких фабрик,***

*устроенных в **самых стенках**
завода, так сказать, на
кустарный лад, или из более
отдаленных обособленных
органов, **больших химических**
фабрик, которые сообщаются с
заводом трубами,
реактивопроводами.*

Это железы с их протоками.

*Каждая фабрика доставляет специальную жидкость, **специальный реактив**, с определенными химическими свойствами, вследствие чего он действует изменяющим образом только на известные **составные части пищи**, представляющей обыкновенно сложную смесь веществ.*

*Эти свойства реактивов
определяются главным образом
нахождением в них особенных
веществ, так называемых
ферментов”.*

И. П. ПАВЛОВ

Пищеварение —

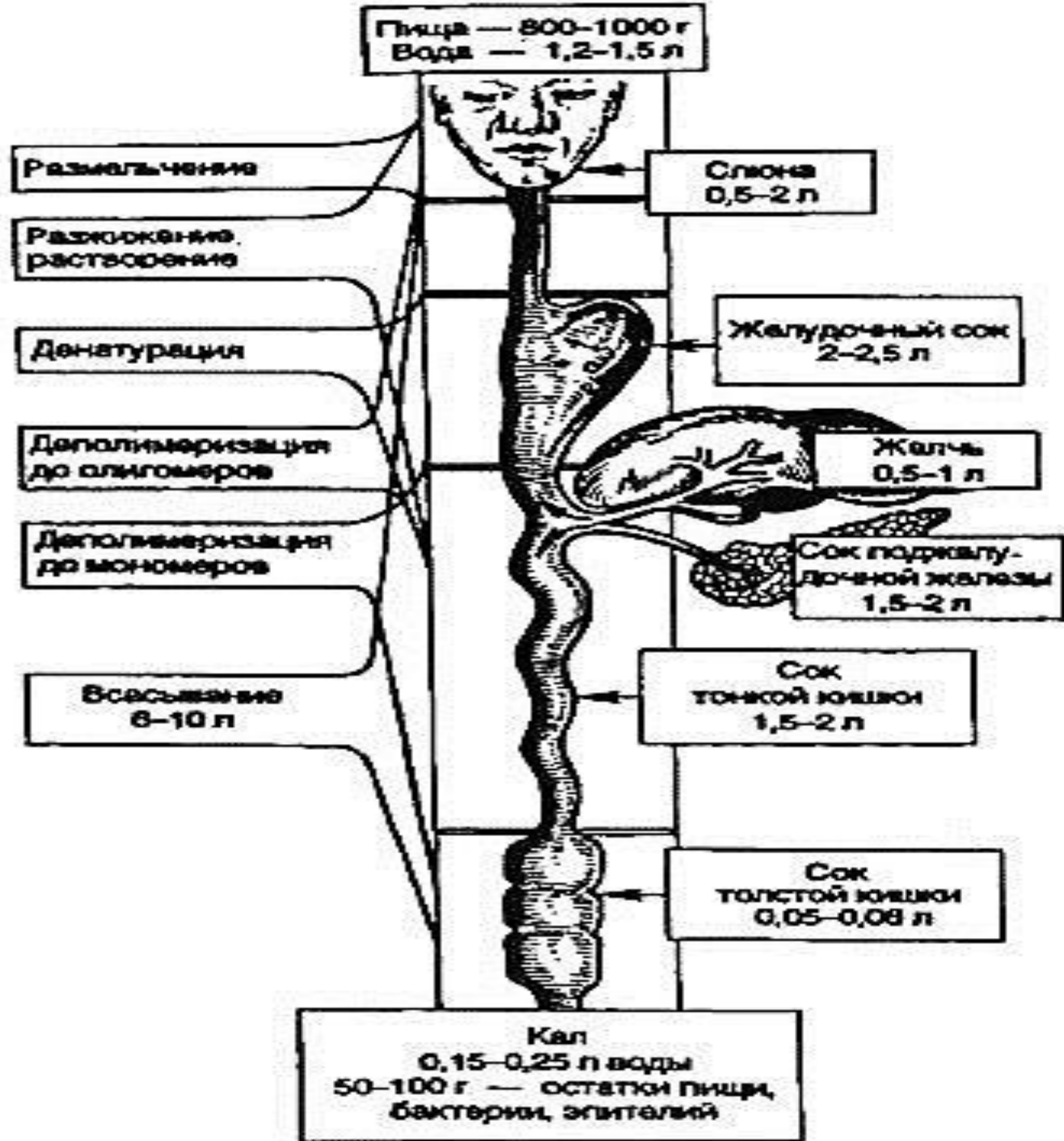
сложный физиологический и биохимический процесс, в ходе которого принятая пища в пищеварительном тракте подвергается физическим и химическим изменениям.

Физические изменения пищи
состоят в ее размельчении,
букании, растворении,
химические – в последовательной
деградации веществ в результате
действия на них **гидролитических**
ферментов секретов
пищеварительных желез и
исчерченной каемки тонкой кишки.

В результате деполимеризации питательных веществ образуются продукты, в основном мономеры, всасывающиеся в кровь и лимфу, и транспортирующиеся к тканям организма для включения в его метаболизм.

Вода, минеральные соли, некоторые органические компоненты пищи (в т.ч. витамины) всасываются неизмененными.

Все процессы в пищеварительном тракте идут **в определенной последовательности**, «наслаиваясь» по его отделам. Продвижение пищевого содержимого в дистальном направлении, его задержка на различное время в том или ином отделе, смешивание с пищеварительными секретами обеспечиваются гладкомышечным аппаратом, распределяющим пищеварение во времени и пространстве и в большой мере влияющим на его интенсивность.



В результате пищеварения компоненты пищи **должны:**

- **сохранить свою пластическую и энергетическую ценность;**
- **приобрести свойства, благодаря которым они могут быть усвоенными и включенными в нормальный обмен веществ;**
- **утратить видовую специфичность**
(при её сохранении они не усваиваются и как чужеродные вещества, вызывающие защитные реакции организма, могут быть причиной тяжёлых патологических явлений).

В зависимости от происхождения
гидролитических ферментов
пищеварение делят на три типа
(А. М. Уголев):
собственное,
симбионтное,
аутолитическое.

Собственное пищеварение
осуществляется ферментами,
синтезированными данным
макроорганизмом, его железами,
эпителиальными клетками —
ферментами слюны,
желудочного и поджелудочного
соков, эпителия тонкой кишки.

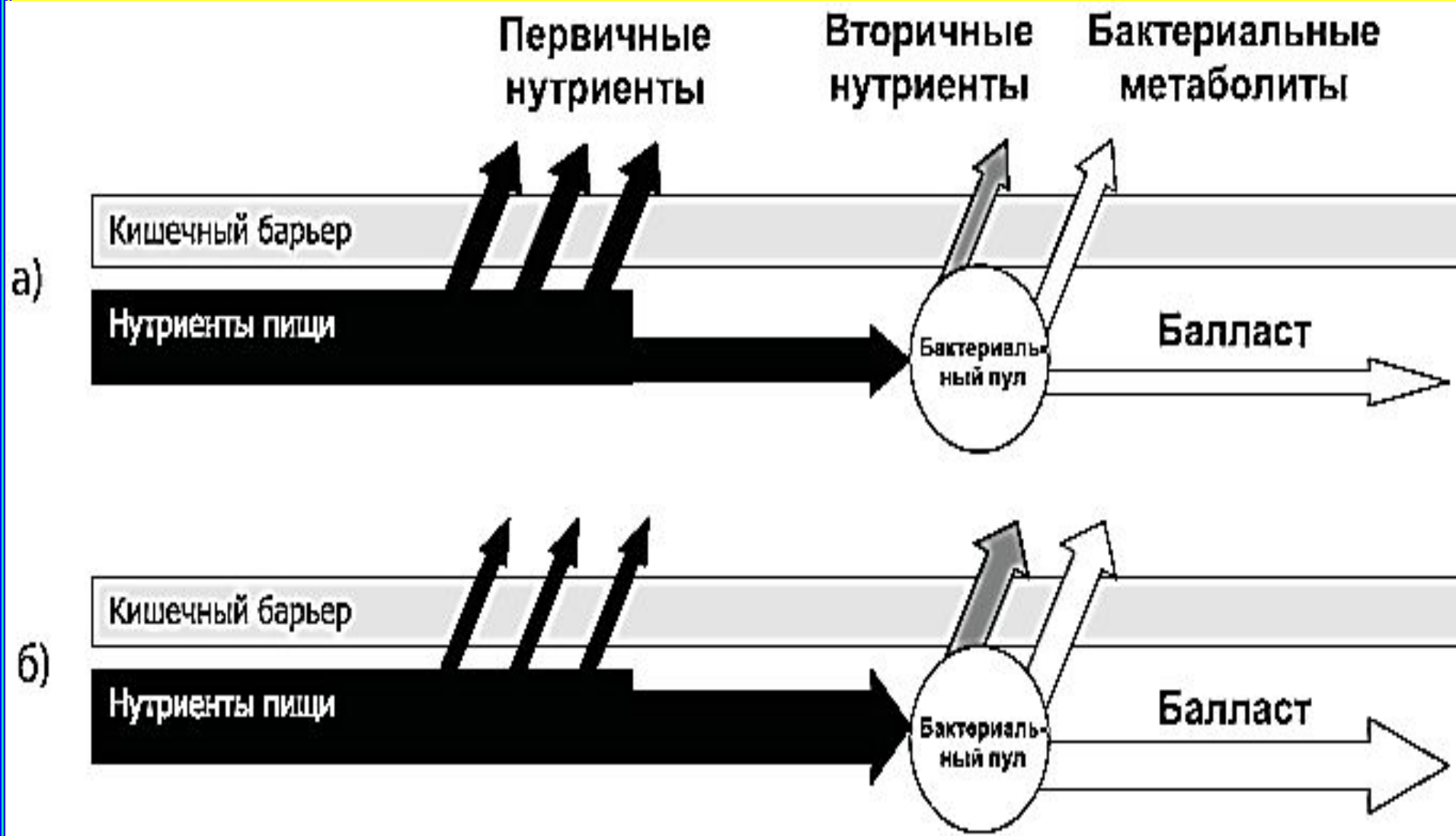
Симбионтное пищеварение —

гидролиз питательных веществ в толстой кишке за счет ферментов, синтезированных симбионтами — бактериями и простейшими пищеварительного тракта.

В результате симбионтного пищеварения образуются **вторичные пищевые вещества**.

У человека его роль в общем пищеварительном процессе в норме относительно невелика.

Соотношение первичных и вторичных нутриентов в норме и при патологии



Аутолитическое пищеварение

осуществляется за счет экзогенных гидролаз, которые вводятся в организм в составе принимаемой пищи.

Его роль существенна при недостаточно развитом собственном пищеварении, например у новорожденных.

В зависимости от локализации процесса гидролиза питательных веществ пищеварение делят на несколько типов. Прежде всего на **внутри- и внеклеточное.**

Внутриклеточное пищеварение состоит в том, что транспортированные в клетку путем фагоцитоза и пиноцитоза (эндоцитоза) вещества гидролизуются **лизосомальными ферментами** либо в цитозоле, либо в пищеварительной вакуоли.

Внеклеточное пищеварение делят на **дистантное** (*полостное*) и **контактное** (*пристеночное* или *мембранное* – с помощью ферментов, «встроенных» в мембраны ворсинок). Полостное заключается в начальном гидролизе полимеров до стадии олигомеров, а пристеночное обеспечивает дальнейшую ферментативную деполимеризацию олигомеров в основном до стадии мономеров, которые всасываются.



Академик АН СССР
**Александр
Михайлович Уголев**
(1926-1991)

заведующий отделением
физиологии висцеральных
систем Института физиологии
им. И.П. Павлова

АКАДЕМИК
А.М. УГОЛЕВ

ТЕОРИЯ
АДЕКВАТНОГО
ПИТАНИЯ
И ТРОФОЛОГИЯ

Впервые описал пристеночное
пищеварение (1958), механизмы
индуцированного аутолиза.

Исследовал эволюцию
пищеварительной функции, разработал
теорию видового (адекватного)
питания
(человек – **плодо**ядный организм).

Теория адекватного питания дополнила классическую теорию «сбалансированного» питания экологическими и эволюционными особенностями функционирования пищеварительной системы. Согласно неё настоящая ценность пищи – не белки, жиры, углеводы и общая калорийность, а её **способность к аутолизу** и способность одновременно быть пищей для тех микроорганизмов, которые населяют кишечник и поставляют нашему организму необходимые вещества.

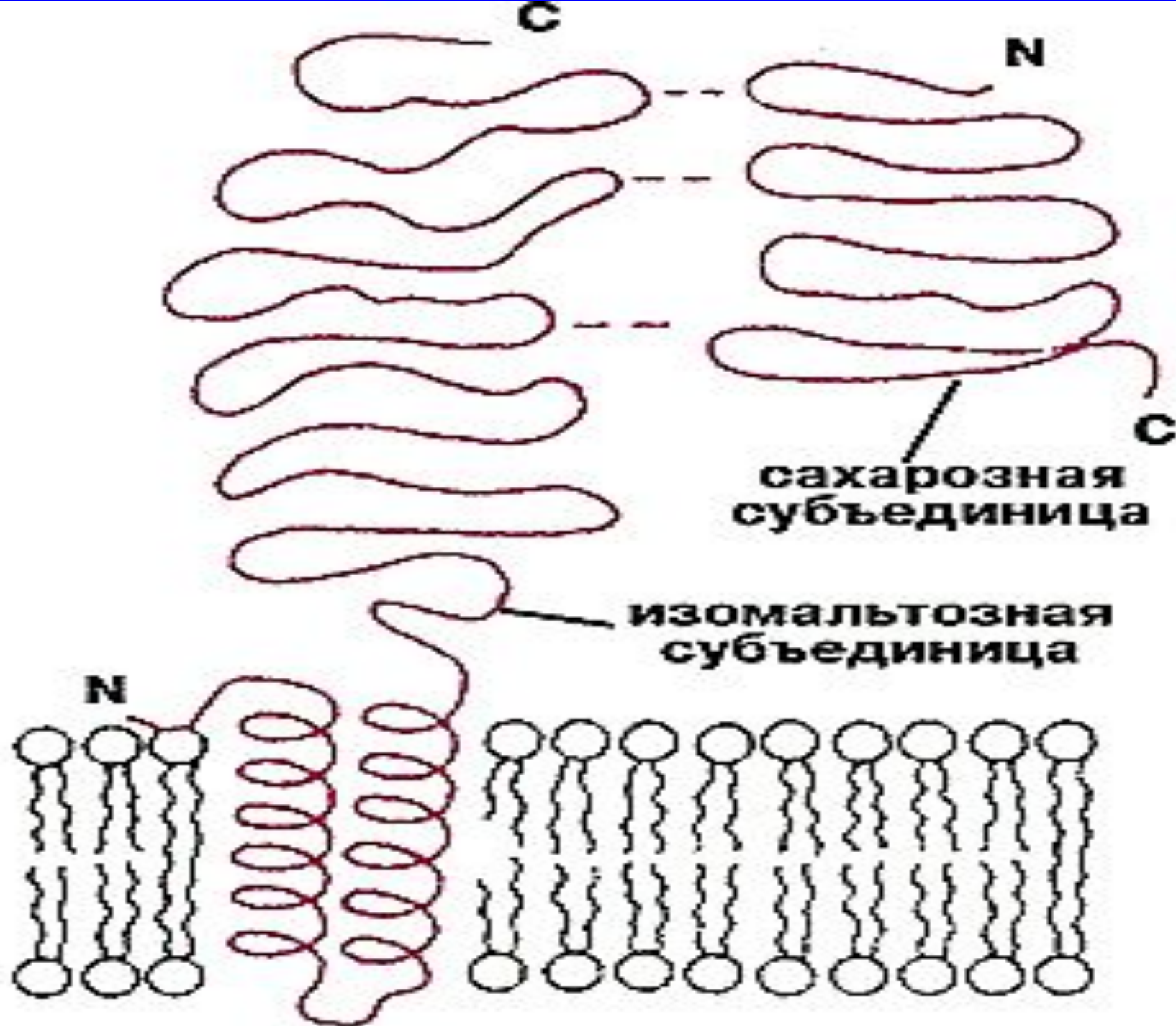
Суть **индуцированного аутолиза** состоит в том, что процесс переваривания пищи на **50%** определяется **ферментами**, **содержащимися в самом продукте**. Желудочный же сок лишь «**включает**» механизм самопереваривания пищи. *(опыт А.М. Уголева с самоперевариванием сырой и термически обработанной лягушек в желудочном соке)*. Кроме того, **микрофлора кишечника человека** — это отдельный орган (её вес — 2,5-3 кг), предназначенный для усвоения строго определённой пищи — **сырой растительной клетчатки**.

Фадееенко Галина Дмитриевна –

директор Института терапии им. Л.Т. Малой
АМН Украины, д. мед. н., профессор

«Симбиоз макро- и микроорганизмов состоит в том, что хозяин “опекает” микрофлору кишечника, обеспечивая ее питательными веществами, а она обеспечивает макроорганизм нужными ему метаболитами и защищает от внедрения патогенных микробов. Ранее существующий принцип лечения (санировать и вновь заселять кишечник) не соответствует современным представлениям о патогенезе избыточного бактериального роста и применяться не должен».

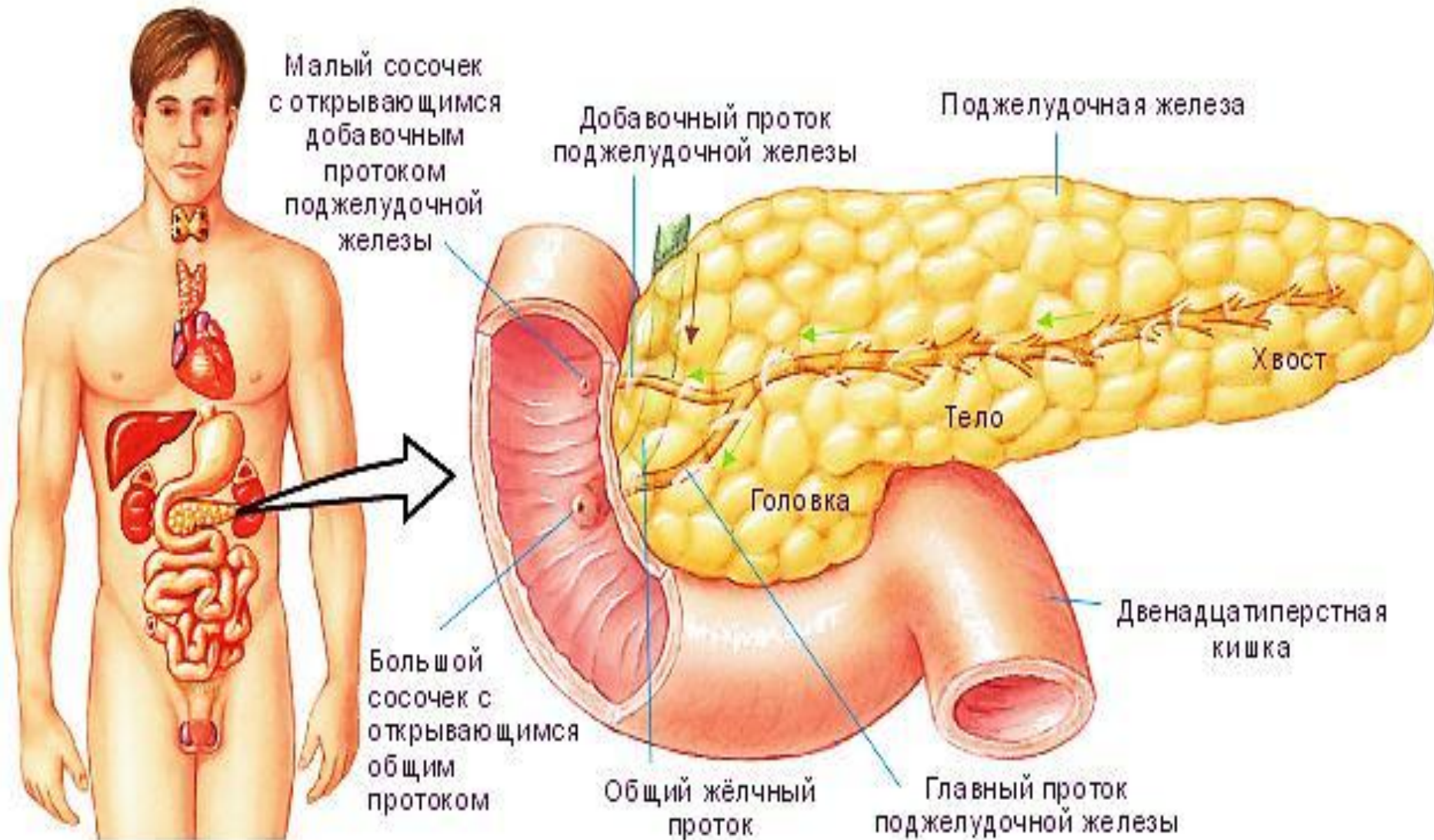
А.М. Уголев установил, что желудочно-кишечный тракт является самым крупным **эндокринным органом**, дублирующим многие функции гипофиза и гипоталамуса (**APUD-клетки, соматостатин, серотонин**) и синтезирующим гормоны в зависимости от контакта пищи со стенками кишечника, вследствие чего гормональный фон организма и состояние нашей психики во многом зависят от качества пищи. Даже при отсутствии связи с головным и спинным мозгом ЖКТ самостоятельно **решает все аспекты пищеварения!**



**Двенадцатиперстная кишка в пищеварительном процессе –
центральный узел,
выполняющий регулировку
секреторной и моторно-
эвакуаторной работы всего
ЖКТ.**

**В ней, как на перекрестке,
встречаются и объединяются
пищеварительные функции
желудка, печени,
поджелудочной железы и
непосредственно самой кишки.**

Поджелудочная железа.



Эпидемиологические показатели заболеваний поджелудочной железы в Украине за последние годы **значительно ухудшились:**

удельный вес её патологии в структуре заболеваний органов пищеварения достигает **10,5%.**

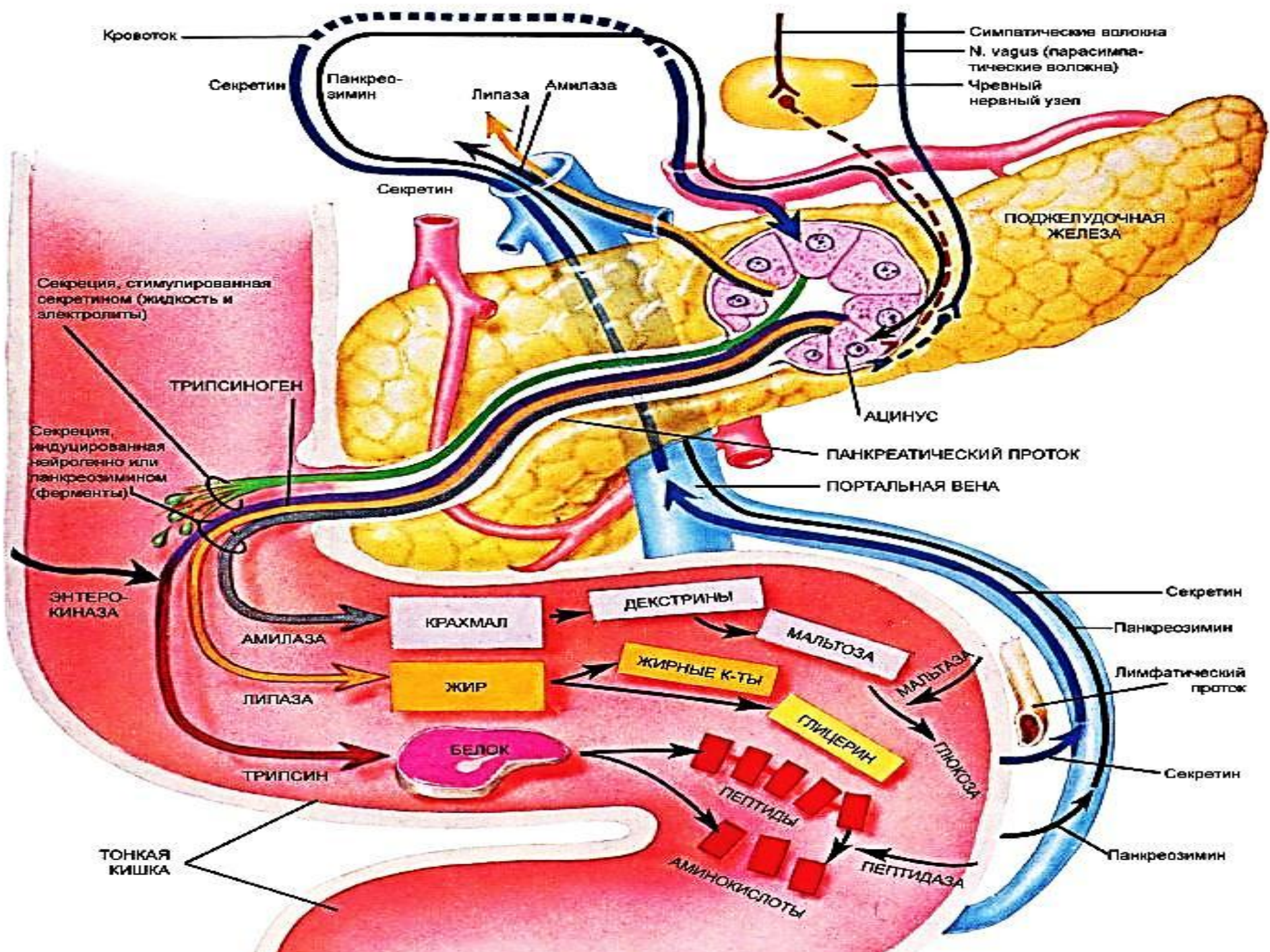
Возрастает частота хронического панкреатита у молодых, часто наблюдается сочетанная патология, упорное рецидивирующее течение, резистентность к терапии. Тяжелый болевой синдром и прогрессирующая функциональная недостаточность нередко приводят к инвалидизации.

Синдром «дуоденального демона».



Нозология хронического панкреатита





Диспепсии — расстройства пищеварения в желудочно-кишечном тракте, приводящие к нарушению переваривания пищи, размножению микроорганизмов (*дисбактериоз*) и образованию токсинов.

Виды диспепсий – алиментарные (*функциональные*) и вследствие ферментативной недостаточности

АЛИМЕНТАРНЫЕ ДИСПЕПСИИ

Бродильная диспепсия –

преобладание в рационе продуктов с высоким содержанием углеводов, вызывающих брожение (сладкие и мучные продукты, мед, фрукты, капуста, бобовые и пр.), а также продуктов брожения (квас, брага, квашенные овощи и т.п.).

В кишечнике развивается бродильная микрофлора.

АЛИМЕНТАРНЫЕ ДИСПЕПСИИ

Гнилостная диспепсия –

чрезмерное употребление продуктов белкового происхождения, особенно требующих длительного времени для переваривания – красное мясо (*баранина, свинина, говядина*) и его производные (*колбасы и другие мясные изделия*), стимулирующих развитие гнилостной микрофлоры кишечника.

АЛИМЕНТАРНЫЕ ДИСПЕПСИИ

Жировая (*мыльная*) диспепсия – стеаторея – употребление в пищу слишком большого количества тугоплавких жиров, таких как баранье и свиное сало и их производные.

Диспепсии вследствие ферментной недостаточности

Гепатогенная
Холецистогенная
Гастрогенная
Панкреатогенная
Энтерогенная
Смешанная

лактоза

крахмал

сахароза

амилаза



Наиболее частый вид
диспепсий
БРОДИЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ
недостаточность
внешнесекреторной
функции поджелудочной
железы
(дефицит амилазы)

галактоза

глюкоза

фруктоза

Распространенность лактазной недостаточности у взрослых:

Швеция, Дания – 3%;
Финляндия, Швейцария,
Россия, Украина – 16%;
Англия – 30%;
Франция, Италия, Греция 40%
страны Юго-Восточной Азии
и афро-американцы – >80%(!)

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

2. Вторичная – снижение активности лактазы, связанное с повреждением энтероцита:

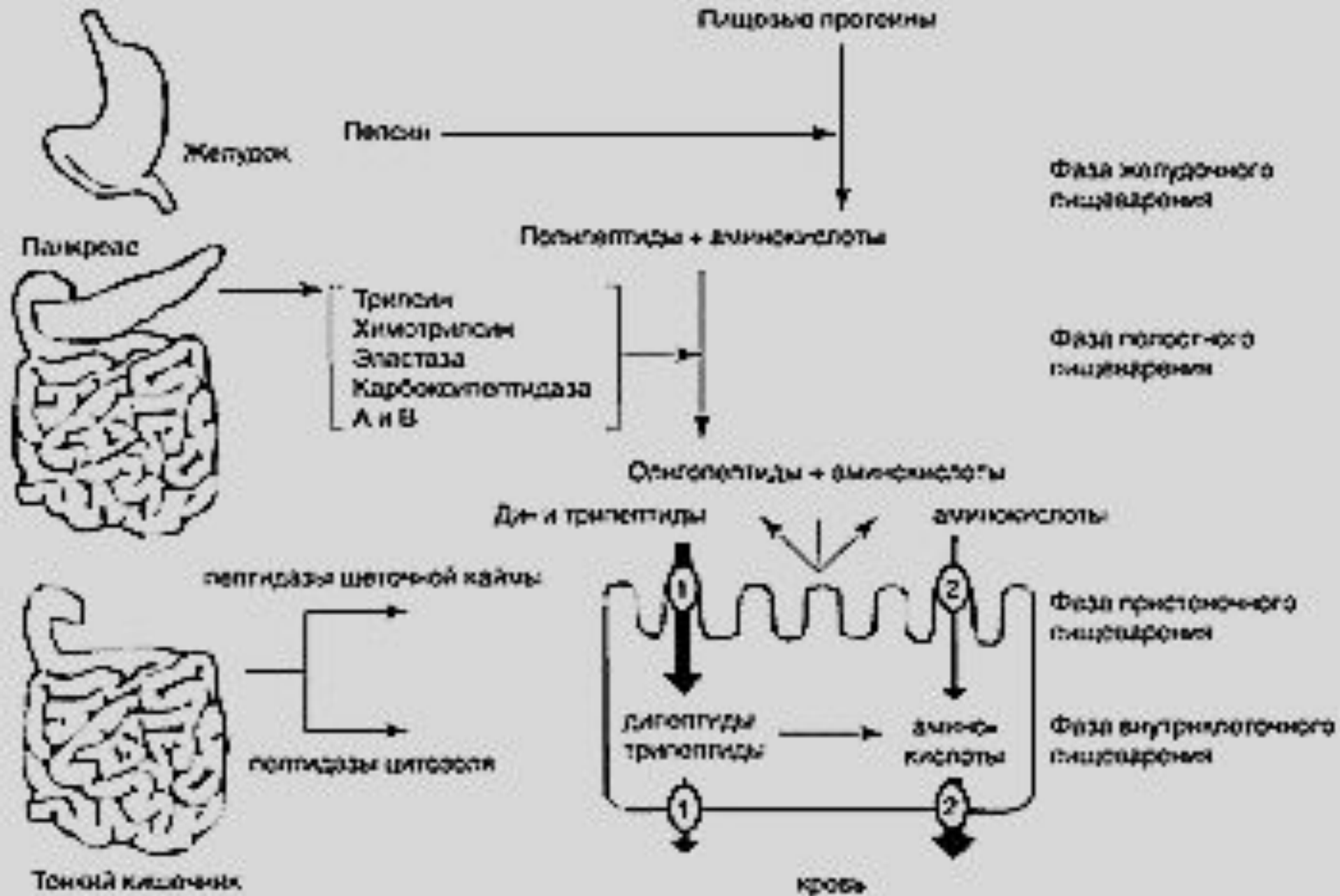
- кишечные инфекции**
- воспалительные процессы и атрофические изменения в кишечнике**

недостаток ферментов

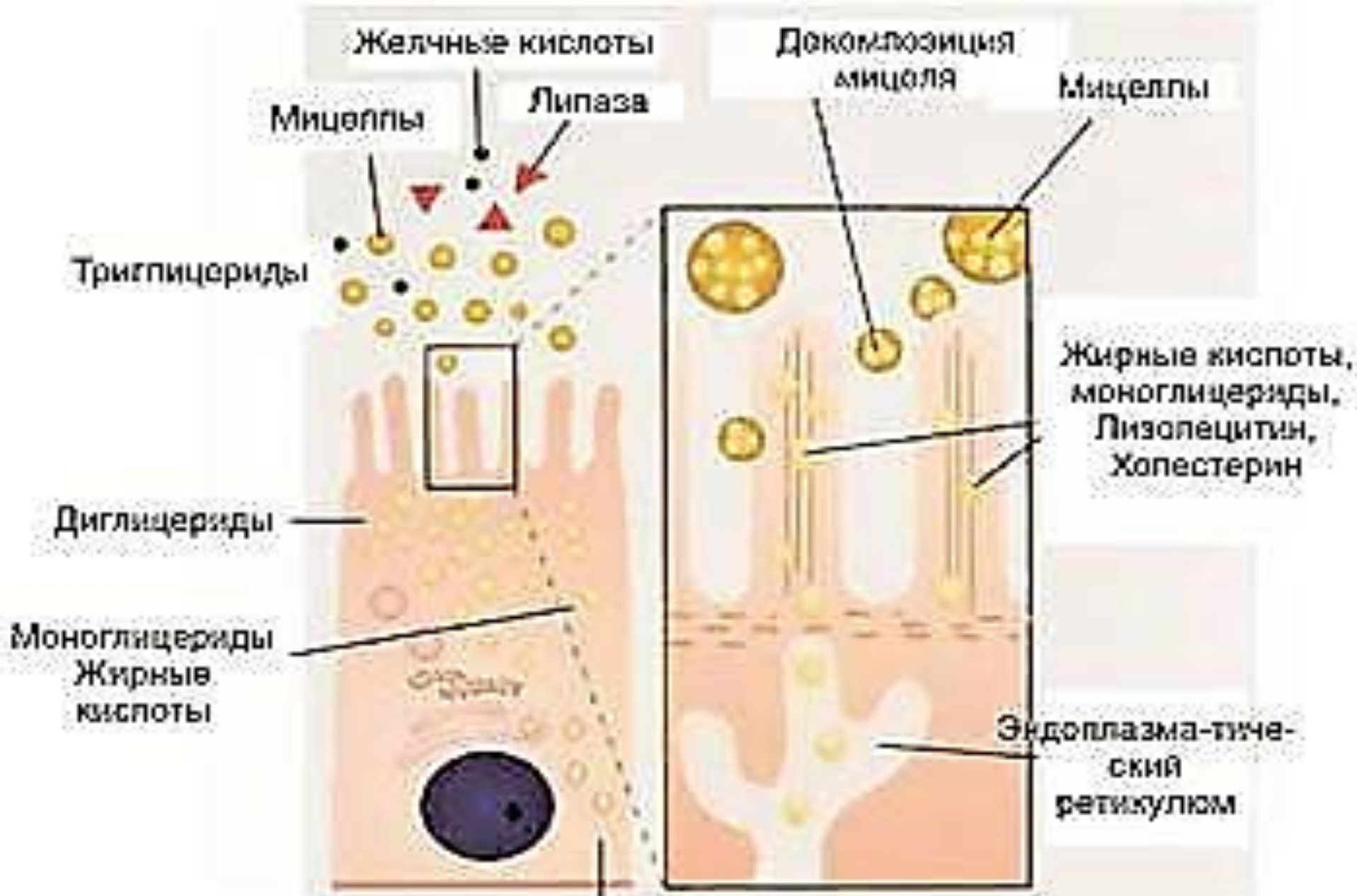
КЛИНИКА АЛАКТАЗИИ (ГИПОЛАКТАЗИИ)

- осмотическая диарея после приёма содержащих лактозу продуктов (частый, жидкий, пенный стул с кислым запахом), дегидратация
- боли в животе, метеоризм, беспокойство ребенка после приема молока
- дисбиотические изменения

Расщепление полимеров пищи (белков).

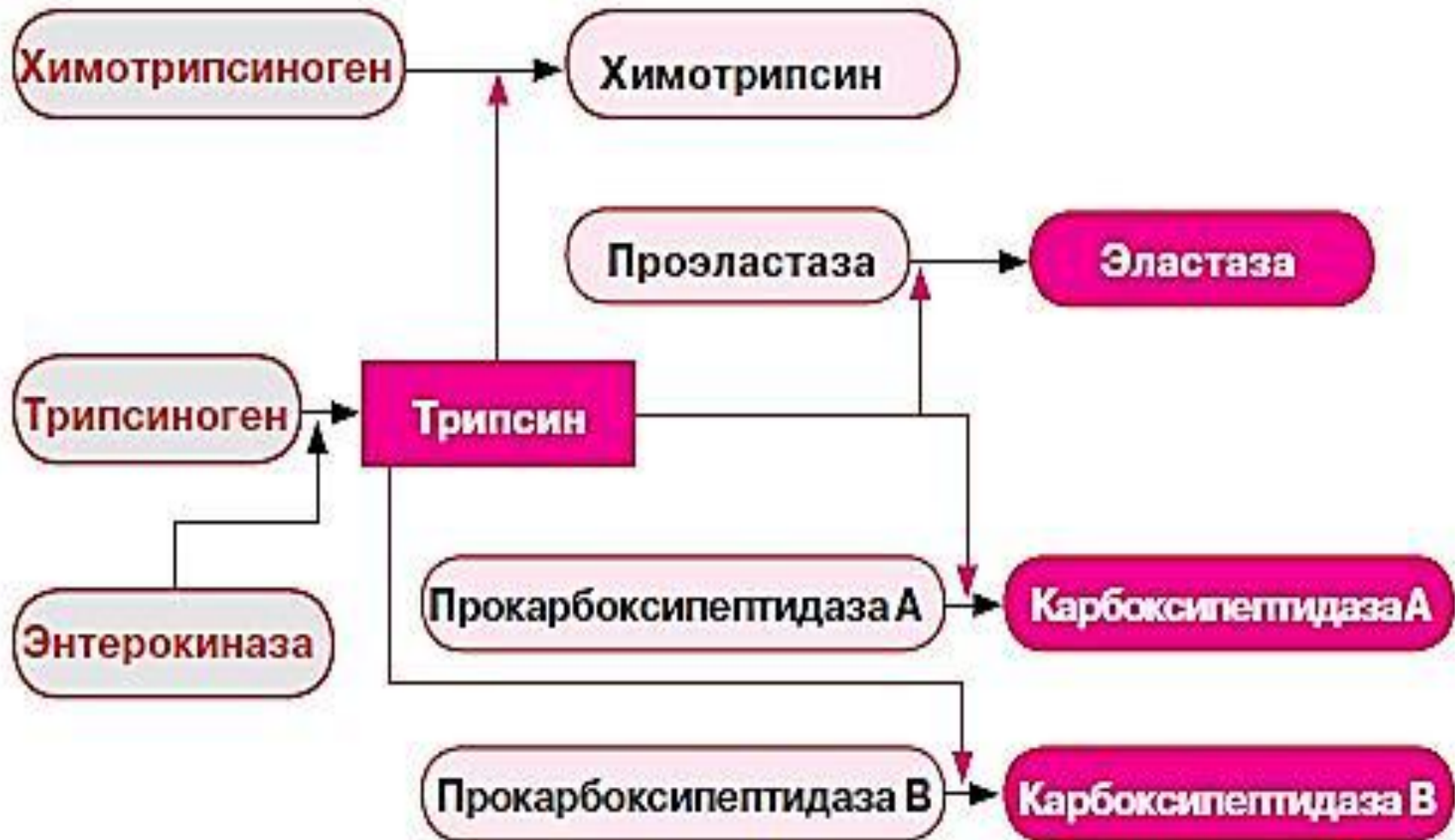


Роль липазы, колипазы и желчных кислот в расщеплении липидов.



ФЕРМЕНТ	МИШЕНЬ
Амилаза	α -1,4-гликозидные связи крахмала, гликогена
Липаза	Триглицериды (до 2-моноглицеридов и жирных кислот)
Фосфо- липаза А	Фосфатидилхолин (до лизофосфатидил-холина и жирных кислот)
Карбоксил- эстераза	Эфиры холестерина, эфиры жирорастворимых витаминов; три-, ди-, моноглицеридов
Трипсин*	Внутренние связи белка (основные аминокислоты)
Химотрипсин*	Внутренние связи белка (ароматические аминокислоты, лейцин, глутамин, метионин)
Эластаза*	Внутренние связи белков (нейтральные аминокислоты)
Карбокси- пептидазы А и В*	Наружные связи белков, ароматические и нейтральные аминокислоты (А) и основные (В) аминокислоты с карбоксильного конца

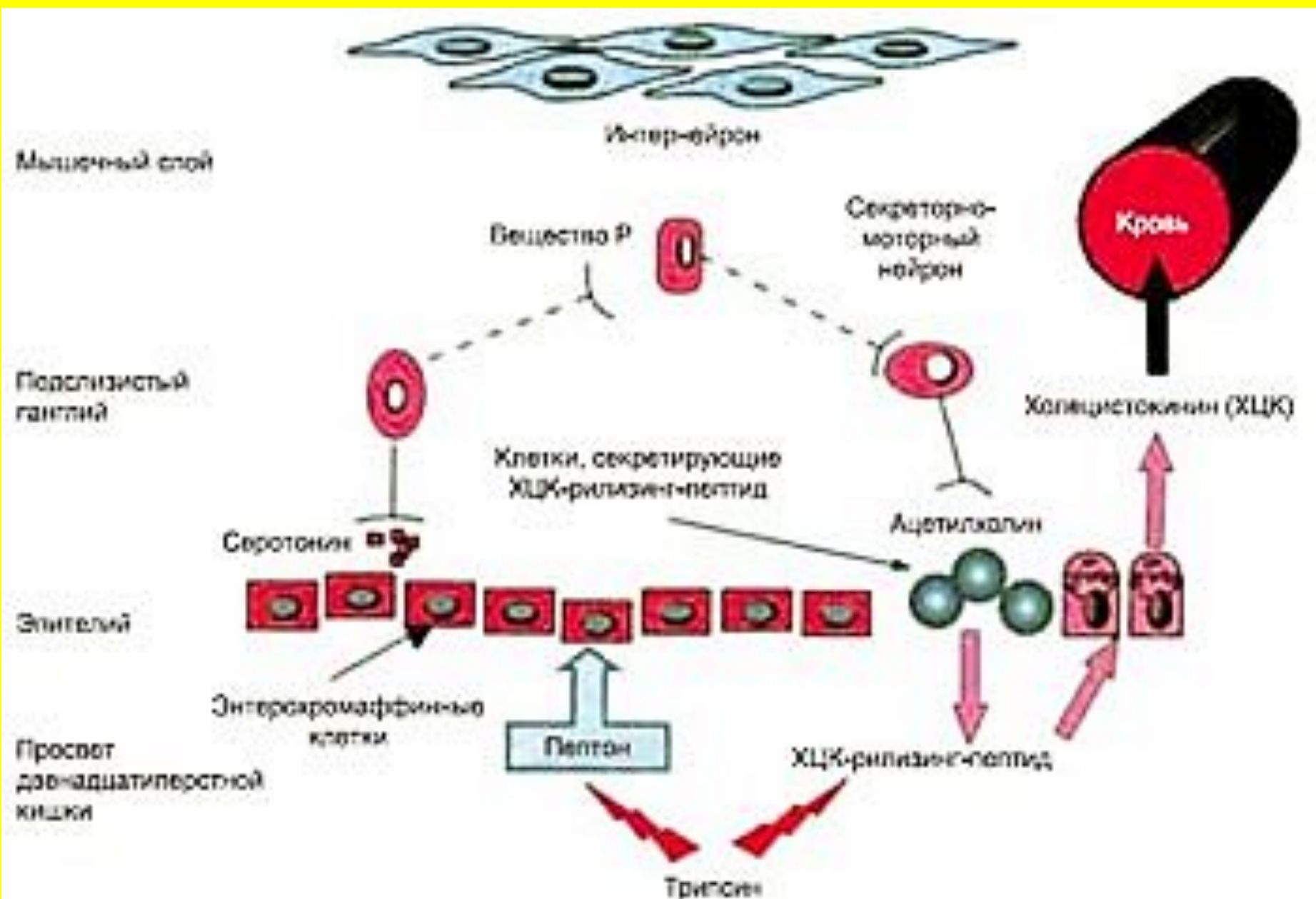
Активация панкреатических протеаз



Регуляция панкреатической секреции

- **секретин**, возбуждающий секреторную работу поджелудочной железы и тормозящий желудочную секрецию;
 - **холецистокинин** – главный катализатор ферментообразования поджелудочной железы и желчеотделения.
- Кроме этого, слизистая ДПК продуцирует **вилликинин**, активизирующий перемещение ворсинок, способствующее процессу всасывания.

Регуляция секреции холецистокинина



Причины внешнесекреторной недостаточности:

- уменьшение массы функционирующей экзокринной паренхимы в результате атрофии и фиброза;
- нарушение оттока панкреатического секрета вследствие блокирования выводящих протоков железы конкрементом, опухолью или вязким секретом;

- развитие дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки кишки с нарушением продукции **секретина** и **холецистокинина**.

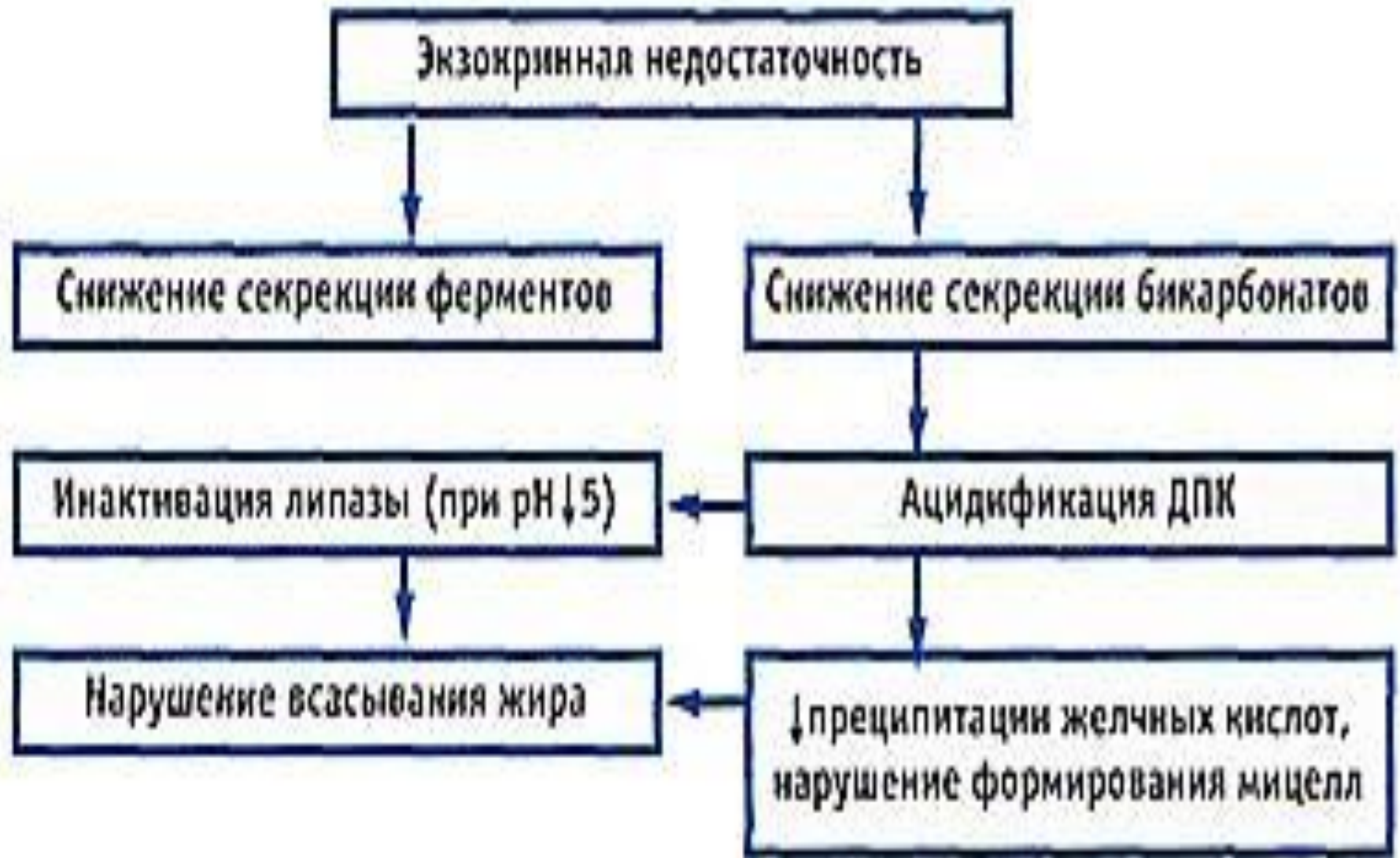
(это приводит к повышению давления в кишке, спазму сфинктера Одди, увеличению давления в панкреатических протоках, снижению объема секреции бикарбонатов и жидкой части панкреатического секрета, его сгущению, увеличению вязкости и снижению скорости

- уменьшение секреции бикарбонатов
(снижение pH в
двенадцатиперстной кишке
способствует инаktivации липазы
и усугубляет нарушение
переваривания жира).

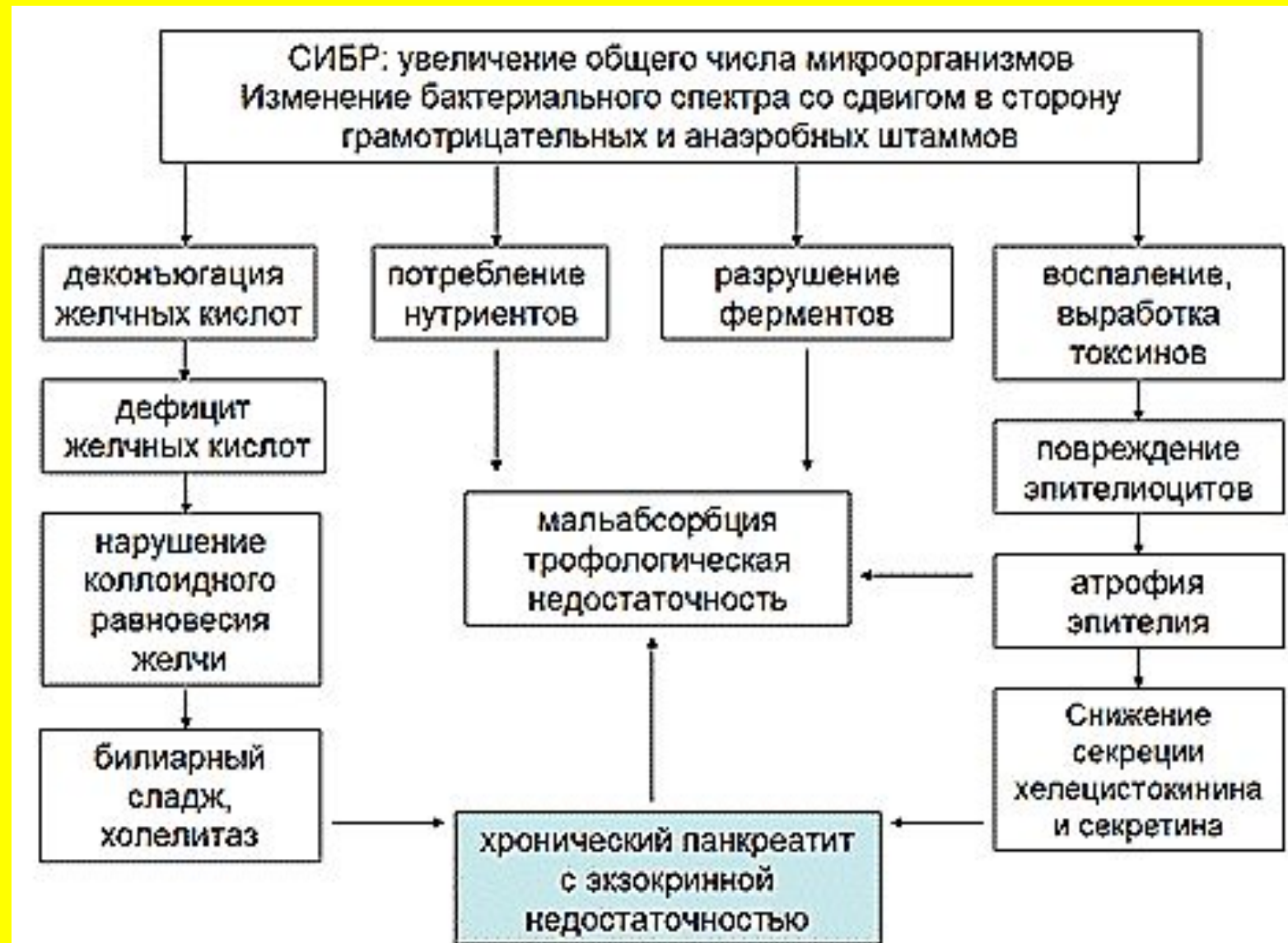
Нарушение секреции ДПК



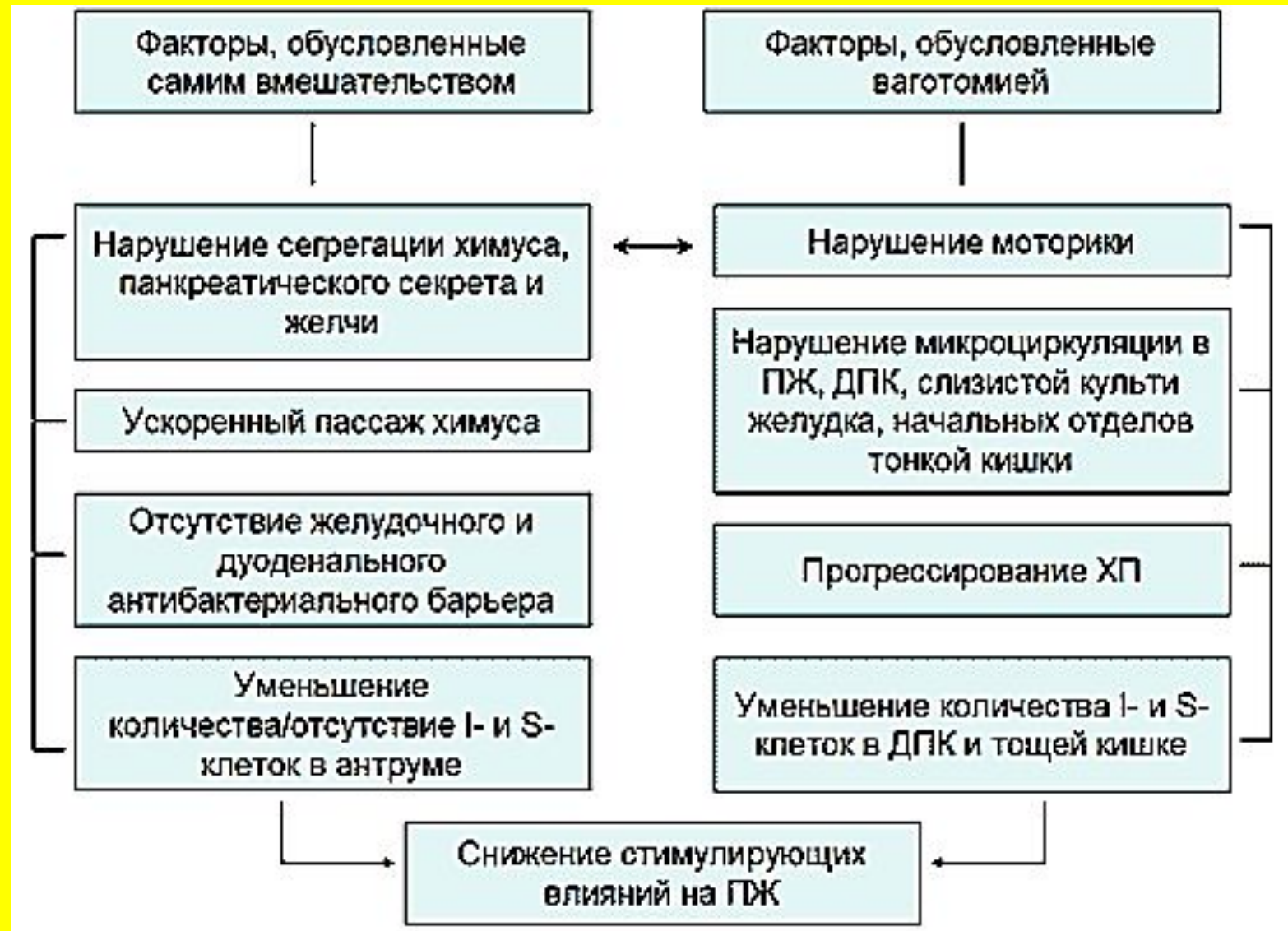
Нарушение секреции ДПК



Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и развитие экзокринной панкреатической недостаточности после гастрэктомии



Факторы оперативного вмешательства (гастрэктомии или резекции желудка) и ваготомии в развитии экзокринной панкреатической недостаточности



Исчезновение **S-** и **I-клеток**, секретирующих **холецистокинин** и **секретин**, локализованных в антруме, в результате гастрэктомии, и уменьшение их плотности в результате атрофии слизистой ДПК вследствие денервации вагуса, в значительной степени влияет на панкреатическую секрецию, приводя к снижению выработки бикарбонатов ацинарными клетками, что способствует образованию густого и вязкого панкреатического секрета, снижению общего объема с последующим повышением давления в панкреатических протоках.

При недостаточном количестве ферментов в ДПК не происходит инактивация

холецистокинин-релизинг пептида,
что приводит к повышенной продукции
холецистокинина.

Он стимулирует внешнесекреторную функцию железы, и в результате при панкреатите повышается внутрипротоковое давление и усиливается аутолиз.

Геморрагический панкреонекроз (отложения гемосидерина в поджелудочной железе).

Внизу – неизменная железа.



Для диагностики экзокринной функции поджелудочной железы применяются **инвазивные (зондовые)** и **неинвазивные (беззондовые)** тесты. Преимущество беззондовых методов заключается в безопасности для пациента и относительно низкой стоимости, однако многие из них имеют более низкую чувствительность и специфичность по сравнению с инвазивными методиками.

Бентирамидный тест (NBT-РАВА-тест).

N-бензоил-L-тирозил-р-

аминобензойная кислота (NBT)

гидролизуется химотрипсином до
р-аминобензойной кислоты (РАВА),
которая всасывается, конъюгируется в
печени и экскретируется с мочой.

Уровень РАВА в моче отражает
количество экскретируемого
поджелудочной железой химотрипсина.

Чувствительность теста – 83%,
специфичность – 89%.

Определение степени потребления поджелудочной железой плазменных аминокислот.

Метод основан на том, что при стимуляции **секретином** или **церулеином** поджелудочная железа поглощает из плазмы крови большое количество аминокислот, необходимых для синтеза панкреатических ферментов.

Чувствительность метода составляет 69-96%, специфичность – 54-100%.

Определение фекальной эластазы-1.

**Самый информативный из
неинвазивных методов.**

Чувствительность метода – 90-100%,
специфичность – 83-96% при тяжелой
внешнесекреторной недостаточности.

Активность эластазы-1 в кале:

- **более 200 мкг/г кала – норма;**
- **100-200 мкг/г – умеренная степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы;**
- **<100 мкг/г – тяжелая степень.**

Качественное копрологическое исследование

Общими критериями внешнесекреторной недостаточности считаются повышенное содержание нейтрального жира и мыл при малоизмененном уровне желчных кислот, увеличение содержания непереваренных мышечных волокон, а также присутствие в кале крупных фрагментов непереваренной пищи.

Количественное определение жира в кале.

Метод основан на том, что после приема 100 г жира с пищей происходит выделение с калом до 7 г нейтрального жира и жирных кислот за сутки.

Увеличение его количества свидетельствует о расстройствах переваривания и всасывания жира.

Определение фекального трипсина и химотрипсина.

Тест основан на измерении уровня трипсина и химотрипсина в образцах кала (предпочтительно из суточного количества).

Чувствительность теста – 70-90%,
специфичность – 50-80%.

При определении содержания химотрипсина в кале получают около 10% ложноотрицательных и 13% ложноположительных результатов.

Копрологическое исследование

(до назначения ферментов):

- **стеаторея** — определение в каловых массах **нейтрального жира** (тип I); **жирных кислот, мыл** (тип II); того и другого вместе (тип III);
- **креаторея** — большое количество мышечных волокон (++ или +++);
- **амилорея** — появление в кале множества крахмальных зерен, свидетельствующих о нарушении расщепления углеводов (встречается редко в связи с высокой активностью кишечной амилазы).

Определение содержания панкреатических ферментов в крови и моче:

- при остром панкреатите повышение уровня амилазы в крови и моче в 5-10 раз, особенно это касается изоферментов амилазы в крови;
- при обострении хронического панкреатита уровни амилазы и липазы в крови могут быть нормальными или кратковременно повышенными в 1-2 раза;

Определение содержания панкреатических ферментов в крови и моче:

- «гиперамилаземия» после провокации прозеринном, панкреозимином, глюкозой свидетельствует о нарушении оттока или о воспалении поджелудочной железы;
- появление эластазы-1 в плазме крови и ее повышение отражают тяжесть воспаления при панкреатите;

Определение содержания панкреатических ферментов в крови и моче:

- при обострении панкреатита уменьшение отношения «ингибитор/трипсин» (повышение уровня трипсина в сыворотке крови и снижение его ингибитора);
- при прогрессивном течении хронического панкреатита снижается уровень иммунореактивного трипсина, а соотношение «трипсин/инсулин» указывает на фазу болезни.

В последние годы появились данные о
большей диагностической ценности в
прогнозе исхода заболеваний под-
желудочной железы с тяжелой экзо-
кринной недостаточностью в острый
период сывороточной концентрации
**медиаторов воспаления — фактора
некроза опухоли (ФНО) и
интерлейкина (ИЛ-6)** по сравнению с
С-реактивным белком.

Причём маркеры воспаления в сыво-
ротке крови были выше у пациентов,
у которых впоследствии развивались
органные поражения.

Исследование содержания панкреатических ферментов в дуоденальном секрете (базальное, при стимуляции секретинном (1 ед/кг), 0,5% соляной кислотой, панкреозимином (1 ед/кг)) позволяет определить типы секреции:

А. Гиперсекреторный тип, наблюдающийся при нетяжелых воспалительно-дистрофических изменениях поджелудочной железы. Для него характерна высокая концентрация ферментов при нормальном или повышенном объеме секрета и уровня бикарбонатов.

Б. Гипосекреторный тип, характерный для фиброза поджелудочной железы. При этом типе наблюдается нормальный или уменьшенный объем сока и уровня бикарбонатов при сниженной активности ферментов.

В. Обтурационный тип, выявляемый при обтурации протока вследствие папиллита, дуоденита, спазма сфинктера Одди. В этом случае отмечается сниженный объем сока при нормальном содержании ферментов и бикарбонатов.